

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2000053562 A**

(43) Date of publication of application: **22 . 02 . 00**

(51) Int. Cl

A61K 9/12
A61K 9/72

(21) Application number: **10224393**

(22) Date of filing: **07 . 08 . 98**

(71) Applicant: **DOT:KK DAIDO HOXAN INC**

(72) Inventor:
YANAGAWA AKIRA
TAWARA HIROSHIGE
MORIMOTO YUJI
NISHIMOTO TAKATERU

(54) SPRAYING COMPOSITION

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a spraying composition for an aerosol preparation or a spray preparation using a new propellant instead of a fluorocarbon-based propellant.

SOLUTION: This spraying composition comprises a physiologically active component, a solvent to dissolve

the physiologically active component and a carbon dioxide gas. The physiologically active component is a physiologically active medicine absorbable in vivo by oral administration. Water, an alcohol, or the like, preferable as the solvent. An aerosol preparation packed with the composition secures uniform and quantitative spray of the physiologically active component in spraying.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-53562

(P2000-53562A)

(43) 公開日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 9/12

9/72

識別記号

F I

A 6 1 K 9/12

9/72

テマコード(参考)

H 4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願平10-224393

(22) 出願日

平成10年8月7日 (1998.8.7)

(71) 出願人 592088426

有限会社ドット

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5-3

(74) 上記1名の代理人 100083301

弁理士 草間 攻

(71) 出願人 000126115

大同ほくさん株式会社

北海道札幌市中央区北3条西1丁目2番地

(72) 発明者 柳川 明

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5-3

(72) 発明者 田原 裕滋

千葉県船橋市前原西4-33-13 バレ・ド

ール津田沼106号

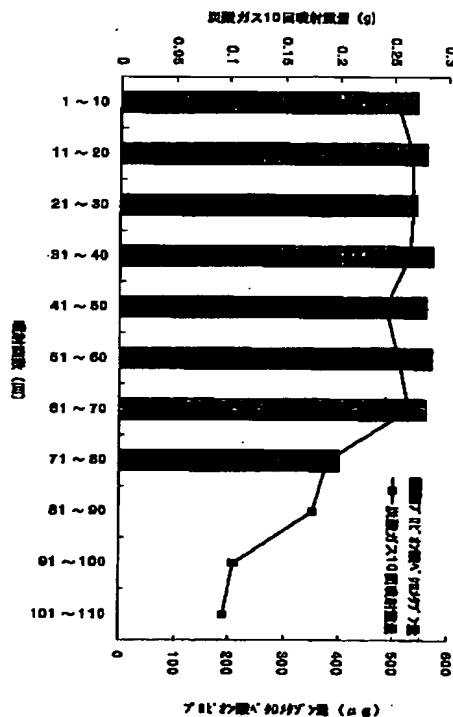
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 噴射用組成物

(57) 【要約】

【課題】 フロン系の噴射剤に代わる新たなプロペラントを使用した、エアロゾール製剤あるいはスプレー製剤用の噴射用組成物の提供。

【解決手段】 生理活性成分、生理活性成分を溶解する溶剤、および炭酸ガスを含んでなる噴射用組成物であり、生理活性成分としては経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性薬物であり、溶剤としては水、アルコール等が好ましい。かかる組成物を充填したエアロゾール製剤は、噴射に際し、生理活性成分の均一かつ定量的な噴射が確保される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生理活性成分、生理活性成分を溶解する溶剤、および炭酸ガスを含んでなる噴射用組成物。

【請求項 2】 生理活性成分が、経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性薬物である請求項 1 記載の噴射用組成物。

【請求項 3】 経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性薬物が、催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャーートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 α -ブロッカー剤、 β -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤（ACE 阻害剤）、降圧剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗喘息剤、免疫抑制剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA 薬物である請求項 1 または 2 に記載の噴射用組成物。

【請求項 4】 生理活性成分を溶解する溶剤が、水、油脂系溶剤、ロウ系溶剤、炭化水素系溶剤、脂肪酸系溶剤、アルコール系溶剤、エステル系溶剤または界面活性剤系溶剤、およびこれらの複数の混合溶剤である請求項 1 記載の噴射用組成物。

【請求項 5】 催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャーートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 α -ブロッカー剤、 β -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤（ACE 阻害剤）、降圧剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗喘息剤、免疫抑制剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモンおよび DNA・RNA 薬物から選択される経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性成分；水、油脂系溶剤、ロウ系溶剤、炭化水素系溶剤、脂肪酸系溶剤、アルコール系溶剤、エステル系溶剤または界面活性剤系溶剤、およびこれらの複数の混合溶剤から選択される上記生理活性成分を溶解する溶剤；および、炭酸ガス、を含んでなる噴射用組成物。

【請求項 6】 エアロゾール製剤またはスプレー製剤として使用される請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の噴射用組成物。

【請求項 7】 生理活性成分を溶剤に溶解させ、炭酸ガスと共に容器に封入することを特徴とする、生理活性成分の定量的な噴射方法。

【請求項 8】 生理活性成分が、経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性薬物である請求項 7 に記載の噴射方法。

【請求項 9】 経口投与により生体内吸収性が可能な生

理活性薬物が、催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャーートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 α -ブロッカー剤、 β -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤（ACE 阻害剤）、降圧剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗喘息剤、免疫抑制剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA 薬物である請求項 7 に記載の噴射方法。

【請求項 10】 生理活性成分を溶解する溶剤が、水、油脂系溶剤、ロウ系溶剤、炭化水素系溶剤、脂肪酸系溶剤、アルコール系溶剤、エステル系溶剤または界面活性剤系溶剤、およびこれらの複数の混合溶剤である請求項 7 に記載の噴射方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エアロゾール製剤あるいはスプレー製剤等に使用される噴射用組成物に係り、詳細には、当該組成物に含有される生理活性成分を、定量的かつ均一に噴霧し得る製剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来から、気管支喘息等の呼吸器系疾患に対する治療剤である気管支拡張剤や気管支収縮抑制剤をはじめとして、抗アレルギー剤、冠動脈拡張剤等の投与製剤として噴射用（吸入用）のエアロゾール製剤あるいはスプレー剤が開発されてきている。また、口腔内への吸入用のみならず、鼻腔内噴霧剤としての点鼻用噴射製剤も抗アレルギー剤等の種々の薬剤について開発がなされている。

【0003】この種のエアロゾール製剤等は、生理活性成分を微粉末化して、噴射剤（プロペラント）と共に容器内に充填しているものである。その使用に当たっては、容器内に充填された成分をプロペラントの噴射圧により口腔内あるいは鼻腔内に噴射（噴霧）し、吸入することにより、活性成分をすばやく吸収組織内へ送達し、薬効を発揮する製剤であり、その即効性あるいは携帯の便利性等の点から、注目を集めている製剤でもある。

【0004】ところで、これまでのエアロゾール製剤等におけるプロペラントは、主としてフロン系のガスが使用されている。しかしながら、フロン系ガスについては、地球の温暖化現象あるいはオゾン層破壊の要因物質としてその使用が世界的に規制されてきており、したがって、エアロゾール剤あるいはスプレー剤に使用し得る、フロン系ガスに代わる新たな噴射剤を使用した製剤組成物の開発が強く要望されているのが現状である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】したがって本発明は、

上記した現状に鑑み、フロン系の噴射剤に代わる新たなプロペラントを使用した、エアロゾール製剤あるいはスプレー製剤用の噴射用組成物を提供することを課題とする。

【0006】かかる課題を解決するべく、本発明者らはエアロゾール製剤あるいはスプレー剤に使用し得るプロペラントとして、医療上使用されている炭酸ガスに注目した。しかしながら、炭酸ガスをプロペラントとして使用した場合には、フロン系ガスと同様の、所望の噴射能が確保できるものであったが、容器内への生理活性成分自体の充填が比較的困難なものであり、また充填されたとしても、噴射時に活性成分の定量的かつ均一的な噴射が確保できず、経時的な使用により噴射される活性成分が徐々に減少してしまい、意図する治療効果を挙げることができないといった問題点が見出された。

【0007】その点を解決するべく本発明者らはさらに鋭意検討を行った結果、生理活性成分を溶解させ得る溶剤を用いて生理活性成分を溶解させた後、炭酸ガスと共に容器内に充填してやれば、容易に生理活性成分が充填できること、さらにそのようにして充填された生理活性成分については、均一かつ定量的な噴射が可能であることを新規に見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

【課題を解決するための手段】したがって本発明は、その一態様として、生理活性成分、生理活性成分を溶解する溶剤、および炭酸ガスを含んでなる噴射用組成物を提供する。

【0009】また本発明は、その別な態様として、フロン系噴射剤に代わる生理活性成分の噴射方法を提供するものであり、具体的は、生理活性成分を溶剤に溶解させ、炭酸ガスと共に容器に封入してなる生理活性成分の定量的な噴射方法を提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明は、特にエアロゾール製剤あるいはスプレー製剤の噴射剤として炭酸ガスを使用するものであるが、炭酸ガスと共に充填する生理活性成分を、溶剤に溶解させて用いる点に特徴がある。

【0011】本発明者らの検討によれば、単に炭酸ガスを噴射剤として使用し、エアロゾール製剤化したとしても、炭酸ガスと共に充填された生理活性成分が、均一に噴射できないものであったが、驚くべきことに、生理活性成分を溶解させ得る溶剤に溶解させ、使用した場合には、所望する定量的かつ均一な噴射が行える点で全く特異的なものである。さらに、これまでは炭酸ガスのみを噴射剤として使用したエアロゾール製剤、スプレー製剤等が何ら存在しなかった点からみると、本発明が提供する噴射用組成物は全く新規なものであるといえる。

【0012】また本発明者らの検討によれば、このような特異的な組み合わせに基づく噴射組成物を使用したエアロゾール製剤に充填し得る生理活性成分は、特に特定

の薬剤のみに限定されるものではなく、経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性薬物であれば、どのような薬物でも適用可能であることが判明した。

【0013】そのような経口投与により生体内吸収性が可能な生理活性薬物としては、具体的には、催眠鎮静剤、抗癲癇剤、マイナートランキライザー、メジャーートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 α -ブロッカー剤、 β -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤（ACE阻害剤）、降圧剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗喘息剤、免疫抑制剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物等を挙げることができ、その中でも、気管支拡張剤、気管支収縮抑制剤、副腎皮質ホルモン、抗喘息剤、免疫抑制剤、冠血管拡張剤等、すでに医療上エアロゾール製剤あるいはスプレー製剤としての開発が行われている薬剤が特に好ましいものである。

【0014】さらに、他の生理活性成分としては、育毛剤、養毛剤、制汗剤、消臭剤等の化粧品成分をも例示することができる。

【0015】これらの上記した生理活性薬物は、すでに医療の現場において使用されている既使用・既販売の他に、現在治験中の薬物であってもよい。そのような薬物としては、例えば以下に例示する一般名のものが挙げられる。なお、以下の例示はこれらに限定する意図を有するものでないことはいうまでもない。

【0016】催眠鎮静剤としては、ロルメタゼパム、クアゼパム、ゾルピデム等；抗癲癇剤としては、バルプロ酸ナトリウム、サブリン等；マイナートランキライザーとしては、ジアゼパム、ブスピロン、スリクロン等；メジャーートランキライザーとしては、セルレチドジェチルアミン、エモナブリド、リスベリドン、塩酸モサブラミン等；抗うつ剤としては、塩酸トラゾドン、フルボキサミン、ジメルジン、ロリプラム等；筋弛緩剤としては、ピナベリウム、塩酸イナベリゾン、臭化シメロピウム、臭化シメトロピウム等；抗アレルギー剤あるいは抗喘息剤として、ペミロラストカリウム、タザノラスト、トラキサノクスナトリウム、ドルカスト、フマル酸エメダスチン、ロタタジン、セリチジン、トシル酸スプラタスト、セラベナスト、パテブラスト、ドクアラスト、塩酸ブテナフィン、ペンティジェタイド、ピクマスロ、レボカバステチン等；抗リウマチ剤としては、サラゾスルファピリジン、ヌクレメドン、プラトニン、アクタリット等が挙げられる。

【0017】また、強心剤としては、キサモテロール、ベスナリノン、ニトロプルシド、アムリノン、キサモテロール、ドカルバミン、硝酸イソソルビド、イボパミ

ン、エノキシモン、ロブリン、フェノルドパン、ピモベンダン、ミルリノン等；抗不整脈用剤としては、酢酸フレカイニド、塩酸ビルジカイニド、コハク酸シベンゾリン、ペプリコール、塩酸アミオダロン、パンチソミド、塩酸ビルメノール、モラシジン等が挙げられる。

【0018】さらに、利尿降圧剤としては、 α -ハンブ、トラセミド等； α -ブロッカー剤としては、メシル酸ドキサゾシン、塩酸タムスロシン、塩酸ブナゾシン等； β -ブロッカー剤としては、カルベジロール、フマル酸ビソプロロール、リチソロール、塩酸キシベノロール、塩酸セリプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸カルテオロール、マロン酸ボピンドロール、塩酸ベタキソロール、塩酸ベパントロール等；カルシウム拮抗剤としては、塩酸ベプリジル、ニソルジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、フロメチジン、ナカジピン、ガロバミル、塩酸マニジピン、パロニジピン、ニトレンジピン、塩酸メピロジピン、塩酸ファスジル、シルニジピン、フマル酸セサモジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、ラシジピン、ホシジピン、フェロジピン、ニルバジピン、レマカリム、アサニジピン、プラニジピン、イスラジピン、ダロジピン等が挙げられる。

【0019】さらにまた、アンジオテンシン変換阻害剤（ACE阻害剤）としては、アルチオプリルカルシウム、シラザプリル、ラミプリル、リシノプリル、テモカプリル、スピラプリル、塩酸イミダプリル、ベナセプリル、キナプリル、フォセノプリル等；降圧剤としては、酒石酸ケタンセリン、ピナシジル、ジアゾキシド、ナフトビジル、クロニジン、フロキセナン、クロマカリウム等；各種ビタミン剤としてのシアノコバラミン、メチルシアノコバラミン、メコバラミン、ヒドロキソコバラミン等のビタミンB₁₂誘導体が挙げられる。

【0020】冠血管拡張剤としては、イソソルビド、モルシドミン等；脳循環代謝改善剤としては、硫酸トシル酸アデメチオニン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、アニラセタム、シュウ酸ナフチドロフル、マレイン酸テニロキサジン、塩酸ミナプリル、塩酸プロメジル、オキシラセタム、アゼチレリン、ピンコネード、エリスリトール、塩酸ファスジル、塩酸アミリジン、タモラリジン、フマル酸ネブラセタム、エルジベリン等；抗動脈硬化剤としては、ベザフィブラート、コレステラミン、ポリセリド、シンバスタチン等；循環器用剤としては、塩化レボカルニチン、臭化水素酸アリニジン等；気管支拡張剤としては、臭化オキシトロピウム、テオフィリン、塩酸オザクレル、サルメテロール、塩酸ツロブテロール等が挙げられる。

【0021】また、抗潰瘍剤としては、プロアミビド、ミソプロストール、ニザチジン、エンブロスチル、アルバプロスチル、塩酸ロトラキサート、エンブロスチル、トリモプロスチル、塩酸ロトラキサート、オメプラゾール

ル、沃化ベペリジウム、ランソプラゾール、ライオプロスチル、ボラブレジンク、レミノプラゾール、メソリドン、ノクロブロスト、アセトキシロン等；制吐剤としては、塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、アゼセトロン、ドンペリドン、シサブリド等；肥満治療剤としては、マジンドール；血小板凝集抑制剤としては、テデルバリン、アルギピジン、アイロブロスト、アタブロスト、ベラブロストカリウム、カルバシクリン、イスボクレル、塩酸サルボグレラート、サチグレル、クロピドクレル等を挙げることができる。

【0022】さらに、糖尿病・糖尿病合併症治療剤としては、塩酸ビオグリダゾン、ボクチボース、グリクラジド、アカルボース、シグリタゾン、ソオルビニール、グムビリド、エパルレスタット、ガングリオシド、塩酸ミダグリゾール、ボナルレスタット等；副腎皮質ホルモンとしては、ヒドロコルチゾン、プレドニドロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルニソリド、ベルコメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルオロメトロン、コハク酸ヒドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、ベータメタゾン、コルチゾン、プロピオン酸フルチカゾン等；免疫抑制剤としてのシクロスポリン；DNA・RNA薬物としては、遺伝治療における導入遺伝子RNA、DNA、アンチセンス等を挙げることができる。

【0023】一方、上記の各種生理活性薬物を溶解させ、炭酸ガスと共に使用される溶剤としては、生理活性薬物を溶解させ得るものであり、口腔内あるいは鼻腔内への噴射に際し、薬理学的な安全性が確保されているものであれば特に限定されず、例えば、水、油脂系溶剤、ロウ系溶剤、炭化水素系溶剤、脂肪酸系溶剤、アルコール系溶剤、エステル系溶剤または界面活性剤系溶剤、およびこれらの複数の混合溶剤を挙げることができる。

【0024】そのような油脂系溶剤の具体例としては、例えばオリーブ油、ゴマ油、サフラワー油、大豆油等の植物油；ロウ系溶剤としては、例えばミツロウ、液状ラノリン等のロウ類；炭化水素系溶剤としては、例えば流動パラフィン、スクワラン、ワセリン等；脂肪酸系溶剤としては、例えば酢酸、乳酸等の低級脂肪酸、オレイン酸、イソステアリン酸等の高級脂肪酸等を挙げることができる。

【0025】また、アルコール系溶剤としては、例えばエタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；エチレングリコール、エチレングリコールモノアルキルエーテル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン等の多価アルコール；エステル系溶剤としては、アジピン酸ジイソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、オレイン酸オレイル、ステアリン酸ブチル、セバシン酸ジイソプロピル、フタル酸ジエチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ミリスチリル、ラウリン酸ヘキシル等のエステル系溶剤が挙げられる。

【0026】さらに界面活性剤としては、所望の生理活性薬物を溶解し得る各種のアニオン性、カチオン性、両性界面活性剤である。これらの溶剤のなかでも、水、流動パラフィン、エタノール、アジピン酸イソプロピル、プロピレングリコール、オレイン酸等の溶剤が好ましく、エタノールが特に好ましいものである。

【0027】一方、噴射剤、すなわちプロペラントとしての炭酸ガスは、医療上使用されている液化炭酸ガスが好ましく使用される。したがって、本発明が提供する噴射用組成物は、炭酸ガスを噴射剤として使用することからみれば、エアロゾール剤あるいはスプレー剤に使用し得る組成物であり、その組成物の容器としてボンベ形式のものが使用される。

【0028】本発明が提供する噴射用組成物の調製は、上記のボンベに充填し使用する生理活性成分の1回の噴射量、ならびにその使用予定回数により異なる。すなわち、1回の噴射により所望の治療効果を挙げることができる生理活性成分の量ならびにその所望の噴射回数（吸入回数）により、充填する生理活性成分の量が決定され、その量を溶解する溶剂量ならびに噴射し得る炭酸ガス量が決定され、調製されることとなる。

【0029】具体的には、生理活性成分の種類のより一概には限定できないが、上記で決定された量のやや過剰量、好ましくはその1.2～5倍量、さらに好ましくは、1.1～3倍量を用い、その生理活性成分を溶解し得る溶剤により溶解させたものを容器内に入れる。次いで、所望回数の噴射を行い得る量の炭酸ガスのやや過剰量、好ましくは1.1～3倍量、さらに好ましくは1.1～2倍量の炭酸ガスを容器内に充填することにより、本発明の組成物を用いたエアロゾール製剤を調製することができる。なお、この場合のガス圧は、液化炭酸ガスが存在する範囲内の圧力であれば、安全性等の面からは十分である。

【0030】以上のようにして調製された本発明の組成物を用いたエアロゾール製剤は、1回の噴射により含有されている生理活性成分の有効治療量が定量的に、かつ均一に噴射され、さらに経時的な使用によっても噴射量の減少等が観察されないものであった。

【0031】

【実施例】以下に、本発明を実施例、比較例ならびに各種試験例により、さらに詳細に説明する。

【0032】実施例1：生理活性薬物として、副腎皮質ホルモンであり、気管支喘息に使用されているプロピオン酸ベクロメタゾンを選び、以下の方法によりエアロゾール製剤を調製した。通常の組成量の倍量である14.6mg（予定噴射量として100 μ g/回）のプロピオン酸ベクロメタゾンを800 μ lのエタノールにより溶解させたものをスプレーボンベ内に入れ、そこに注入器具を用いてスプレーボンベ（炭酸ガス充填）から炭酸ガスを4.45g充填し、エアロゾール製剤を調製した。

【0033】実施例2：上記実施例1と同様に、通常の組成量の倍量である14.6mg（予定噴射量として100 μ g/回）のプロピオン酸ベクロメタゾンを800 μ lのエタノールにより溶解させたものをスプレーボンベ内に入れ、そこに注入器具を用いてスプレーボンベ（炭酸ガス充填）から炭酸ガスを7.35g充填し、エアロゾール製剤を調製した。

【0034】噴射定量試験

上記の実施例1および2により調製されたエアロゾール製剤を用い、10噴射を1セットとして噴射を行い、その1セットで噴射された炭酸ガスの重量ならびに生理活性成分であるプロピオン酸ベクロメタゾンの量をHPLCにて定量した。

【0035】試験1：実施例1により調製されたエアロゾール製剤については、11セット（110回の噴射）行ない、その各セットで噴射された炭酸ガス重量および、1ないし8セットについては、各セットで噴射されたプロピオン酸ベクロメタゾンの量を定量した。その結果を図1に示す。

【0036】試験2：実施例2により調製されたエアロゾール製剤については、12セット（120回の噴射）行ない、その各セットで噴射された炭酸ガス重量および、1ないし7および10セットについては、各セットで噴射されたプロピオン酸ベクロメタゾンの量を定量した。その結果を図2に示す。

【0037】図1および図2の各結果から明らかなように、各噴射回数によって噴射される生理活性成分の量については、その減少がみられず、均一な定量的な噴射が行われていることが理解される。

【0038】比較例：実施例1および2と同様の生理活性成分であるプロピオン酸ベクロメタゾンを用い、炭酸ガスのみによる充填でのエアロゾール製剤を調製した。すなわち、スプレーボンベ（炭酸ガス充填）から通常の組成量の倍量である14.6mg（予定噴射量として100 μ g/回）のプロピオン酸ベクロメタゾンを、注入治具を用いて炭酸ガス4.5gとともに空のスプレーボンベ内に充填して、エアロゾール製剤を調製した。

【0039】噴射定量試験

上記の比較例により調製されたエアロゾール製剤を用い、10噴射を1セットとして噴射を行い、その1セットで噴射された炭酸ガスの重量ならびに生理活性成分であるプロピオン酸ベクロメタゾンの量をHPLCにて定量した。すなわち、18セット（180回の噴射）行ない、その各セットで噴射された炭酸ガス重量および、1, 3, 5, および7の各セットについては、噴射されたプロピオン酸ベクロメタゾンの量を定量した。その結果を図3に示す。

【0040】図中に示した結果からみれば、比較例のエアロゾール製剤は、生理活性成分の充填が不十分なものであることに加え、各噴射回数によって噴射される生理

活性成分の量については、その減少が認められ、均一な定量的な噴射が行われていないことが判明する。したがって、このエアロゾール製剤では所望の治療効果を得ることができず、本発明の組成物の有用性が理解される。

【0041】安定性試験：

(1) ボンベ内不純物の確認試験：3.4Lのボンベ内に炭酸ガスのみを充填したサンプルを調製し、調製直後、1ヶ月後および3ヶ月後におけるボンベ内における不純物の生成の有無を、ガスクロマトグラフィーならびにHPLCにより確認を行った。その結果、調製直後、1ヶ月後および3ヶ月後においても、ボンベ内には不純物等の生成が認められず、炭酸ガスを噴射剤（プロペラント）として使用する場合の安定性が確認された。

【0042】(2) 長期安定性試験

スプレーボンベ内に、生理活性成分を溶剤に溶解して炭酸ガスと共に充填した場合における、長期保存条件下での生理活性成分の安定性試験を、以下のサンプルを対象に行った。すなわち、コントロールとして3.4Lのボンベ内に炭酸ガスのみを充填したサンプル、ならびに試験サンプルとして、生理活性成分としてプロピオン酸ベクロメタゾンを用い、これを溶剤としてオレイン酸に溶解させ、炭酸ガスと共に充填したサンプルを調製した。

【0043】両サンプルについて、充填直後、ならびに1ヶ月、3ヶ月後における内容物の保存による長期安定性試験として、各ボンベ内の不純物生成の有無、ならびに試験サンプルについては、プロピオン酸ベクロメタゾンの変性の有無を、HPLCにより測定した。

【0044】その結果、両サンプル共に経時的な変化として、ボンベ内に不純物の生成は認められなかった。また試験サンプルにおいてもプロピオン酸ベクロメタゾン*

*の変性は何ら認められず、安定性が良好なものであることが確認された。なお、溶剤としてエタノールを用いた試験を同様に実施したが、この場合であっても同様の安全性が確認された。

【0045】さらに、生理活性成分としてプロピオン酸ベクロメタゾン以外の薬物についても同様のものではあった。また、生理活性成分として生理活性薬物以外の化粧品、例えば育毛剤、養毛剤等の頭髮化粧品、制汗スプレー剤等のデオドラント製品、フットケア製品等への応用も可能であり、したがって、本発明にいう生理活性成分とはこれらに適用し得る成分をも包含することに注意すべきである。

【0046】

【発明の効果】以上記載のように、本発明はこれまでのフロン系ガスに代わる新たな噴射剤として炭酸ガスを使用した噴射吸入用組成物を提供するものであり、その組成物に含有される生理活性成分を溶解させる溶剤と共に使用した場合に、所望する生理活性成分の定量的かつ均一な噴射が行える点で全く特異的なものである。したがって、今後使用が規制されるフロンガスに代わる新たな噴射剤を使用したエアロゾール製剤あるいはスプレー剤を提供し得る点できわめて価値の高いものであるといえる。

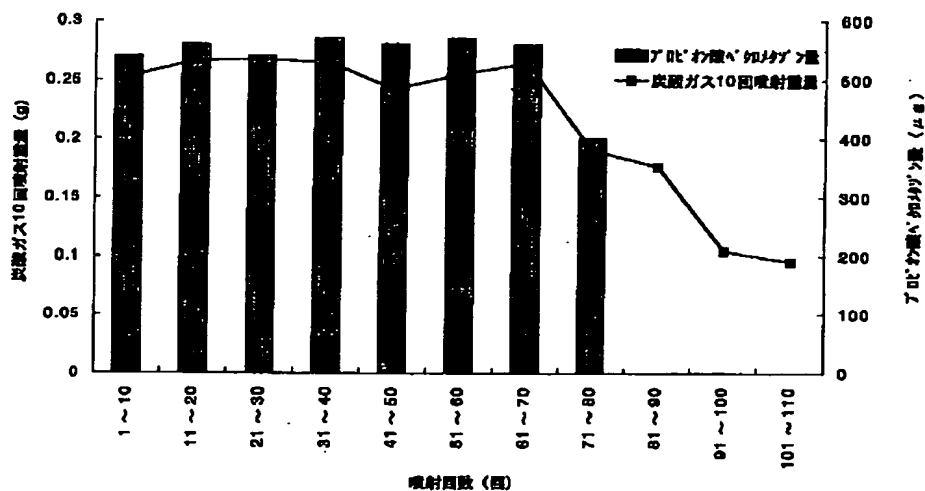
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1の製剤についての噴射定量試験の結果を示す図である。

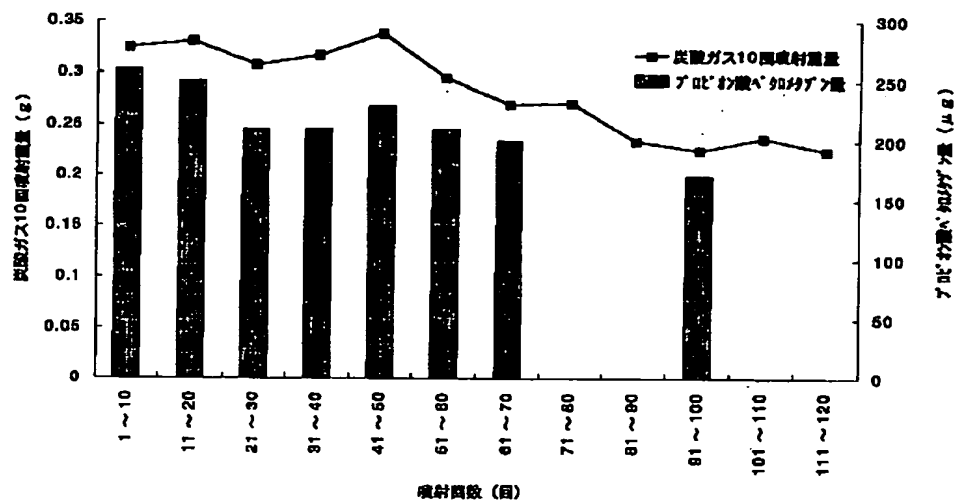
【図2】実施例2の製剤についての噴射定量試験の結果を示す図である。

【図3】比較例の製剤についての噴射定量試験の結果を示す図である。

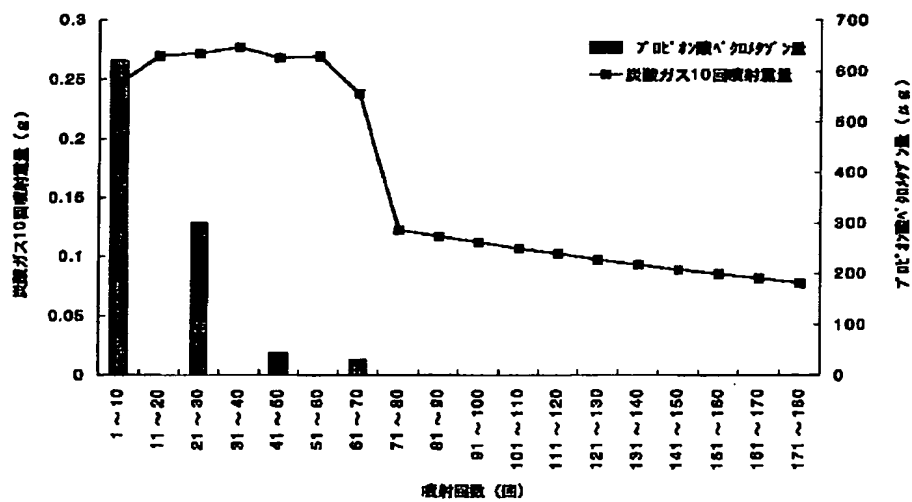
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 森本 裕司
千葉県千葉市稲毛区長沼原町317-1 ヴ
イルフォーレ稲毛 6-805
(72)発明者 西本 敬輝
千葉県千葉市稲毛区稲毛町 5-377-18
グリーンパレス202号

Fターム(参考) 4C076 AA24 AA93 BB01 CC01 CC03
CC04 CC07 CC11 CC12 CC13
CC14 CC15 CC16 CC17 CC21
CC22 CC30 DD02E DD12E
DD16E DD29 DD34E DD37E
DD38E DD41E DD43E DD45E
DD47E EE23E EE53E EE55E
FF67